食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第56回会合議事録

1. 日時 平成28年8月1日（月） 14:00～16:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（イソフェタミド、フェナザキン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、堀本座長代理、相磯専門委員、桑形専門委員、佐藤専門委員、
清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、本多専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、藤本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、高嶺専門職、小牟田専門職、河野技術参与、清水技術参与、岩船係長、
諧係長、小田嶋係員

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 イソフェタミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 フェナザキン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第56回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたし

ます。

内閣府におきまして5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は評価第一部会の専門委員の先生方10名と専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬イソフェタミド、フェナザキンの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より、資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 イソフェタミド農薬評価書（案）、

資料3 フェナザキン農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、を御用意しております。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について相違ございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは、農薬イソフェタミドの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

○横山課長補佐

恐れ入ります。人事異動について報告させてください。7月4日付で評価調整官の高崎が異動いたしまして、後任として橋が着任しております。

○橋評価調整官

橋でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。

○横山課長補佐

よろしくお願ひいたします。

そうしましたら、イソフェタミドを説明させていただきます。

○濱砂専門官

それでは、資料2をお願ひいたします。

3ページ、審議の経緯でございます。こちらは2年前にレタス、ぶどう等に関する連絡及び基準値設定依頼がございまして、昨年3月に改選前の評価第二部会において御審議いただきまして、追加資料要求等が出たものでございます。また、今年の1月にいちご、ブルーベリー等へのインポートトレランス設定の要請もございまして、今回回答も出てきましたので、それらについて、あわせて御審議いただくものでございます。

6ページ、6. 構造式に記載のございますとおり、本剤はフェナシルアミド系の殺菌剤でございまして、ミトコンドリア電子伝達系複合体の阻害による殺菌効果を示すものと考えられてございます。

7ページ、7行目の下のボックスです。こちらは本多先生から今回要求のあるブルーベリーのインポートトレランスについて、試験データは新たな提出されていないように思いますが、ぶどうのデータで読むということなのでしょうかとコメントをいただいております。こちらにつきましてはベリー類ということでストロベリー、いちごのデータでブルーベリーのほうも読むということで、今回それで御判断いただくというものでございます。

8ページ1. 動物体内運命試験につきまして、こちらは平塚先生、小澤先生から全体的に特にコメントはありませんというコメントをいただいております。

本品につきましては、8ページの38行目からでございますが、追加資料要求といたしまして、本試験において標識体が2種類ありますが、それによって半減期でありますとか、検出された尿中代謝物等に違いがあるということで、こちらの理由の説明を求めていたものでございました。

回答は9ページの3行目にございます。こちらは代謝物の量的な違い、質的な違い、血漿中半減期の違いの各観点から検討を行ったものでございまして、量的な違いにつきましては、申請者からは投与液の調製の違いなどから生じた群間差によるものであって、低用量投与群においては標識体間に差は見られていないことから、標識位置に基づいた違いではないという考察がございました。

質的な違いは、生成される量として代謝物[J]と[K]につきまして、主要と言える量は検出されておらず、二環の架橋部位の開裂はラット代謝において吸収排泄過程に大きな影響を及ぼすほどの主要な代謝経路ではないと考察されております。また、片標識で未検出であった代謝物は全て二環を保持した代謝物でありまして、検出されているほうの標識体投与群における投与量はもともと微量であったことから、生成していないというよりは群間変動で検出されなかったために片検出になったという考察がございました。

さらに血漿中半減期につきましては、これを標識体での半減期の比を取った場合に結果が個別別数値の最大振れ幅の範囲内にございまして、こちらは誤差の出やすい血中動態試験の性質も考慮すると、一致した結果であるということで、血中半減期における標識体間差はおおむね試験群間誤差による影響が大きく、共通の傾向は明確に出せなかったという回答でございました。

これにつきまして、前の第二部会の先生でございました杉原先生、小澤先生からは、このことについて取り上げて記載する必要はないということで御了解の旨をいただいております。

8ページにお戻りいただきまして、薬物動態学的パラメータの部分の記載についてです。先ほど親委員の先生より指摘がございまして、27～28行目にかけて細川先生から以前いただいた御修文案に加えて、AUC投与量の比及び消失半減期の比較から、高用量では体内への移行が低下しているものと考えられたという記載でいいのではないかと御指摘をいただいております。本日は動物代謝の先生がいらっしゃいませんので、お許しいただけるのであれば、こちらの部分について後日メールで確認をしたいと考えております。よろしくお願いたします。

15～16ページにかけて、ラットにおける主要代謝経路についての記載がございまして。こちらにつきましては、動物又は植物土壌での各代謝経路、分解経路について要求事項が出ておりまして、こちらは抄録の318ページを御覧ください。こちらに動植物等における推定代謝分解経路図がございまして。その中で、イソフェタミドは上のところから左側と右側にそれぞれ代謝物[H]と[J]がそれぞれ生成されるということになっているのですけれども、こちらはどのような酵素が関与するか、生成機構について、それぞれ動物、植物、土壌において説明することという要求がございました。

回答についてですけれども、順番に植物からいきます。①植物の部分については、光分解によって生成している。直接的に代謝物[H]と[J]が生成して、代謝物[J]は速やかにさらなる代謝を受けて消失しているものと考察されるというものでした。また、土壌における分解につきましては、こちらも代謝物[H]と[J]の生成に光分解を経由しているというものですけれども、一方で暗黒区についてもそれぞれ検出されているので、土壌微生物による代謝によって1%以下の処理量の範囲内で生成すると考えられるという回答でございました。

動物代謝におきまして、こちらは代謝物[H]は肝臓で検出されているけれども、代謝物[J]

は検出されていない。代謝物[J]の水酸化体である代謝物[K]につきましては、糞中に最大で2.674% TARが検出されているものの、こちらの開裂は動物代謝においてはマイナーな代謝経路であると考察する。また、いずれも肝臓において速やかに代謝を受けて消失しているものと考えておまして、その後に酸化過程の経路図の推測の回答がありました。

杉原先生からは、動物代謝で認められた[H]又は[K]ですが、こちらがマイナーである。酵素としては、CYP、FMOの関与を推測するだけで根拠はないということでコメントがございました。小澤先生からもそちらの経路説明について了承しますということがございました。これらの申請者の回答も踏まえまして、16ページの18行目にお戻りいただきまして、こちらはラット体内におけるイソフェタミドの主要代謝経路について記載をしております。

17ページの38行目からですが、こちらは本剤又は代謝物が肝酵素誘導に関与している可能性について検討されていれば、結果を提出するという追加資料要求がございました。こちらにつきましては、毒性メカニズム試験の28日間混餌投与による試験のほうが行われていまして、今回提出がありました。そちらにつきましては、詳しくは後ほど紹介いたしますが、14(1)のところで追記してございます。肝重量の増加、肝細胞肥大ともにチトクロームP450含量が有意に増加しているという結果でございました。

20ページの3行目から、こちらはラットを用いました腸肝循環試験に関しまして、12～15行目で、前回の部会におきまして、杉原先生より腸肝循環している旨の記載がございました。一方、抄録のデータを見ますと血中濃度推移では腸肝循環を示唆するような推移になっていないということで、腸肝循環しているか考察を今回要求しているものです。また、代謝物の血中濃度推移についても結果があれば、提出するという要求がございました。こちらにつきましては、まず代謝物に関するものはございませんでして、個体ごとのグラフが提出されております。

その回答を踏まえまして、杉原先生、小澤先生とも、腸肝循環があると自信を持って言うことはできないということで、杉原先生から先ほどの記載について削除する。小澤先生からもそれを了承するというので、削除してございます。

動物体内運命試験については以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験の部分で追加資料要求事項がかなり多いですので、1つずつ確認していきます。

最初に7ページのブルーベリーについて、これに関しての回答はよろしいでしょうか。本多先生。

○本多専門委員

私がきちんと認識できていなかっただけです。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、8ページの27行目です。「AUC/投与量の比及び消失半減期の比較から」の文章の修文の部分ですけれども、これは先ほど事務局から説明がありましたように、この文章を少し直して、体内への移行が低下してという形に直したところで、代謝の先生に確認するというところでよろしいですね。

9ページは申請者から回答がかなり長く出されておりますけれども、杉原先生、小澤先生から、これに関して特記すべき追加項目はないという回答を得ています。

15ページのあたりから修文が多くなってきています。代謝経路についての話が16ページにありますけれども、回答を踏まえた代謝経路の案が記載されております。最終的には16ページの18行目、申請者からの回答を踏まえた代謝経路案として記されているもので、19～22行目まで記載されておりますけれども、この文章に関して先生方から御意見等はございますでしょうか。よろしいですか。

次が17ページの追加資料要求事項10でよろしいですか。ここの部分で肝酵素誘導に関連した変化が出ているのではないかとということで、申請者のほうから肝毒性メカニズム、ラットにおける毒性メカニズムの試験が追加されておりますので、後ほど詳細を見ていきたいと思えます。結果としては酵素誘導がかかっているということになると思えます。小澤先生からはこの部分は了承しますという御意見をいただいております。

今度は20ページの腸肝循環の記載がはっきりされているところに関して、代謝の先生方から以前コメントが出された部分です。今回の追加資料要求事項8に関しましても、21ページの回答を見ても、これが腸肝循環のようにも見えますけれども、はっきりしないということで、自信を持って腸肝循環と書けるものではないという先生方のコメントをいただきましたので、20ページに戻りまして、胆汁中に関する腸肝循環の排泄に関する腸肝循環の記載が削除ということになっております。この点につきましても代謝の先生方から御意見はいかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

動物に関する代謝の項目に関しては以上だと思いますけれども、追加の御意見等、動物の先生がいないのですね。山添先生、お願いします。

○山添委員

これは御質問された専門委員の先生方の御質問はもっともなところがあると思えます。この代謝物の右の環と左の環が切れたところは、切れるということは考えにくいということで、本当に切れているのか。これが代謝によって生じたものであるのかどうかを質問されたのだと思いますが、回答はそうはなっていないような形になっているので、質問された先生は今回の先生と違う先生ですので、解釈の意味合い等ですれが生じている可能性があるかなと思っております。これはどうしても資料がないということですので、突き止めようがないのだろうと思えます。

考えられる背景としましては、実はこういうことがあります。実際に農薬で使われている合成方法とラベル体を合成する方法というのは、通常は違っています。ラベル体を合成するもの場合は、放射能のロスを少なくするためにラベル体の部分を一番最後の反応で

入れるというのが通例です。ですから、こういう実験をやった場合に精製がちゃんとしていけば問題はないのですけれども、精製をしていないと不純物、つまり左右の環の部分が反応していないものが実は最終生成物に混じってしまうことがあって、それで実験をしてしまうと切れたものが代謝物として出てきてしまうということが実際にあるのです。その可能性がこれは残っているのではないかとは思いますが、証拠がないし、これはあまり深く追求できないなと考えたほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

先生、ありがとうございました。代謝の先生方からのコメントも踏まえて、事務局案どおりに進めていきたいと思えます。よろしいでしょうか。

続きまして、植物体内運命試験のところの説明をお願いいたします。

○濱砂専門官

23ページの12行目から2. 植物体内運命試験です。

こちらの追加資料要求事項につきましては、28ページをお願いいたします。植物におけるイソフェタミドの主要代謝経路につきまして、先ほど申し上げました追加資料要求事項9ということで申請者から回答をいただいたものでございます。その回答に基づきまして、吉田先生、腰岡先生から代謝経路について御検討をいただきまして、それに基づきました文章が17行目からの文章となっております。こちらにつきましては清家先生より、こちらの代謝経路案で問題ないと思えますとのコメントをいただいております。

31ページ、土壌中運命試験に関連しまして、好氣的土壌における分解経路について先ほどと同様に追加資料要求事項が出ておりまして、こちらでも申請者からの回答をもとに、腰岡先生、吉田先生から分解経路の案を御議論いただいております。そちらの文章が31ページの26行目から32ページの4行目にかけてです。

こちらにつきましては本多先生から、網かけになっていきますベンゼン環4位の側鎖のエーテル結合の開裂による分解物[B]の生成について、植物体内運命試験での経路のベンゼン環4位の炭素のO-脱アルキル化による分解物[B]の生成となっている。こちらをあわせたほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

清家先生からは、微生物の分解と光分解との区別をつけることが難しいため、ここでは現在の記載案でいいのではないかというコメントがございます。こういった記載がよろしいか御検討をお願いできればと思えます。

35ページの20行目から、今回インポートトレランス申請に伴いまして、海外の作物残留試験が提出されました。そちらの結果を別紙4に示してございます。こちらはイソフェタミドと代謝物[D]を分析対象化合物としたものですが、いずれもいちご果実の値で、イソフェタミドですと3.05、代謝物[D]だと0.028 mg/kgという結果でございました。

①の国内の試験と②の海外の試験のいずれもですけれども、散布何日後もしくは散布当日という記載があるのですが、こちらは散布が複数回行われておりますので、ほかの評価書と同様に、こちらは最終散布14日でありますとか最終散布当日と修正できればと考えて

おります。大変申しわけございません。

植物、環境については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

植物に関する追加審議項目としては28ページ。代謝経路について追加資料が要求されておりましたけれども、これの回答を踏まえた代謝経路案ということで、吉田先生、腰岡先生からの修正案をもとにして、28ページの17行目から書いてある代謝経路案を事務局案としてつくっていただきましたけれども、これに関しましては特に問題はありますか。

○清家専門委員

私のほうからは、この事務局案、最終案というか代謝経路案でいいかなと思います。

○本多専門委員

私は特に意見を出していませんけれども、これでいいともう既に決まっているのだらうと思って出さなかったということで、特に読んでいて何も思わなかったのも、これでいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。28ページの17行目からの代謝経路に関する案を採用していきたいと思います。

31ページ、32ページ、分解経路についての追加資料要求事項に関する回答を踏まえた修正案ということで、31ページの26行目からの修文があります。これにつきましては本多先生から、このベンゼン環4位の側鎖のエーテル結合の開裂による分解物[B]の生成という部分に関するコメントがあります。これについて修正したほうがいいのではないかといいことでしたけれども、これに対して、清家先生からは微生物分解と光分解の区別をつけることは難しいということで、結合の開裂としておいたほうがよいという御意見がありました。これにつきましては、本多先生から御意見をいただけますか。

○本多専門委員

先ほど清家先生に意図を伺って、こちらのほうがいいかなと思いますので。私は、単純に同じ反応なので同じように書けばいいのではないかと思ったというだけですので、意図を変えて書いているということでしたら、原案のままでいいかなと思います。

○浅野座長

清家先生いかがですか。

○清家専門委員

私のほうの意図というのは、土壌中の微生物分解だけで起こるのだったら本多先生の案でもいいのかなと思ったのですけれども、光分解みたいな無機的な反応というか、有機物の無機的な反応も含まれている。どうも光分解も起こっていきそうなので、そういったときにはエーテル結合の開裂くらいに抑えておいたほうがいいのかなと。つまり原案でいいのかなと思いました。以上です。

○浅野座長

どうもありがとうございました。そうしましたら2人の先生の御意見も反映しまして、原案どおりの修文で進めていきたいと思えます。

植物動態につきましては、ほかに御意見はございませんでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、次に毒性のところに進めていただけますか。

○濱砂専門官

36ページの8行目から7. 一般薬理試験でございます。以降の毒性に関する試験につきまして、赤池先生、平林先生から、コメント等はありませんとのコメントをいただいております。念のための御確認ですけれども、一般薬理試験につきましては、マウス、ラットともに最大無作用量が2,000で、2,000でも作用はなかったという結果になってございます。

8. 急性毒性試験につきましては、表32に記載のございますとおり、こちらはラットを用いました試験でLD₅₀は2,000超という結果になってございます。

38ページの3行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきまして、こちらは豊田先生、森田先生から、それぞれ記載整備をいただいております。大変申しわけございませんでした。

38ページの14行目から10. 亜急性毒性試験についてです。後の長期試験とも関連しますが、追加資料要求事項1としまして、ラットですと90日や長期において、び漫性の肝細胞肥大が、マウスでもび漫性肝細胞肥大が認められるのに対して、イヌですと90日や1年の試験におきまして、小葉中心性肝細胞肥大が認められているものでございます。これらの差が認められた原因を含めて、肝細胞肥大の機序を考察することということで要求が出ていたものでございます。

こちらの回答についてです。まずラットにつきましては、門脈周囲性の肝細胞脂肪化については発がん性試験では有意な増加は認められず、肝小葉内における同部位で認められる細胞質内好酸性封入体の形成と何らかの関連性が示唆されるものの詳細は不明でした。

毒性メカニズム試験におきましては、肝ミクロソーム画分にチトクロームP450タンパクの増加が認められまして、このことからび漫性肝細胞肥大は薬物代謝酵素の誘導が肝小葉全体に生じたものであることが示唆されたという回答でございました。また、雌におきましては、褐色色素沈着で脂質過酸化により生じたりポフスチンであったので、表現型における雌雄差はあるものの、いずれも肝細胞肥大を伴いつつ投与期間が遷延した結果、発現した変化と推察するという回答がございました。

マウスにつきましては、メカニズムは基本的にラットと同様と推察するけれども、雌雄で表現型に差があった理由は不明。発がん性試験においては肝細胞肥大の有意な増加は認められませんでした。主に最高投与群の用量を減じたことに起因するものと推察するとの回答でございました。

イヌにつきましては、事実関係のみの回答がございました。

回答のまとめとしては、薬物代謝機能の亢進に基づく変化と推察されるけれども、こち

らは主に発現形式の違いについては種差あるいは性差によって生じたと考えるのが妥当という回答でございました。

川口先生からは、その回答につきまして、薬物代謝機能の亢進に基づく変化ということはおわかりましたが、種差あるいは性差が認められた原因は不明。肝臓の毒性に関する閾値は比較的明らかなので、これ以上の追記は不要というコメントをいただいております。佐藤先生からも了解しましたと、松本先生から川口先生のコメントのとおりということで回答をいただいております。今回、事前に確認いただくに当たって、藤本先生からも川口先生のコメントのとおり判断になるかと思えます。豊田先生からは了解です、浅野先生からも肝臓に対する本剤の毒性の解釈につき、了承しましたとのコメントをいただいております。

40ページ、マウスの90日間亜急性毒性試験につきましては、雌雄の8,000 ppm投与群で体重増加量の減少傾向が認められたという結果になってございました。これに関連しまして、雄のマウスの90日試験で100 ppm投与群や1,000 ppm投与群でも体重増加量の変動があったのですけれども、全ての測定時点間での体重増加量を算出して、群間で統計検定を行うことという要求でございました。

こちらは藤本先生から、そういった経緯は何かあったのでしょうかということなのですが、もともとの報告書においては各測定時での体重は載っていたのですが、どう変化をしたかというデータはございませんでしたので、そちらを算出して検定を行ってほしいという要求でございました。その結果、回答に基づきまして再度検討をした結果、8,000 ppm投与群の雌雄において体重増加量の変動に一貫性が見られないので、毒性影響としなくていいかを先生にお伺いを立てたところ、佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生より御了解をいただいたございました。

41～42ページにかけましては、イヌの90日間亜急性毒性試験です。イヌの10,000 ppm投与群の雄で認められた副腎束状帯空胞化について、こちらを毒性所見として採用するかどうか、今回の審議で御確認をいただくこととなつてございました。こちらにつきまして佐藤先生から、90日ラットの雌10,000 ppm投与群でも副腎皮質束状帯細胞肥大が出てるので、残しておいてもよいのではないかと。浅野先生も同じ御意見をいただいております。豊田先生から、ラットとマウスの90日でも副腎に病変が認められているので、残してもよいと。ただし、ラット、イヌともに用量が下げられた長期の試験では観察されておらず、高用量でのみ起き得る変化であるかもしれないとのコメントをいただいております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

最初に38ページの9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。この部分で豊田先生と森田先生から修文をいただいておりますけれども、この内容で御異論はありませんでしょうか。大丈夫ですか。

続きまして、38ページ、亜急性毒性試験全般で認められております、全部の種類で動物種にかかわらず認められた肝細胞の肥大。これが主に部位が異なるとか性差がある。そういったところに関してのコメントを求められておりました。結局、肝細胞の肥大というのはいずれも薬物代謝機能の亢進ということに基づく変化と推察されておりますけれども、その発現傾向に関しまして、性差と種差、そういったものがはっきりと明確にはわからなかったというのが申請者の回答だと思います。

これに対して、川口先生から肝細胞肥大に関しては薬物代謝酵素機能の亢進に基づく変化というのは同意いただいています、さらに種差、性差が認められる原因は申請者の回答にあるとおりで不明なのですけれども、閾値がしっかりととれているということで、ADI設定の根拠としては問題ないということも背景にありまして、これ以上の追及は不要ということで御意見をいただいています。これに対して、今回、藤本先生、豊田先生、私も含めて全く同様の意見ですので、佐藤先生も以前の回答でそうされていましてね。

この点に関しましては、相磯先生はいかがでしょう。

○相磯専門委員

その考えでいいと思います。

○浅野座長

では、ここに関しましては、毒性に関しては共通の考えとして進めていきたいと思いません。

40ページの体重増加量の減少傾向、これは削られているのですね。これも要求事項に書かれておりますとおり、体重増加量の変動に一貫性がないということが毒性影響としないということ。これに関しましても毒性の先生方から同意をいただいておりますので、削除ということで進めていきたいと思いません。

90日間イヌの試験です。42ページの10,000 ppmの雄で副腎束状帯空胞化というのが、イヌの例数が少ないというのもありまして、有意差はないのですけれども、これが所見として高用量で認められておりますので、これを毒性所見として以前残されていたものを今回審議ということで皆さんから御意見をいただいております。佐藤先生、豊田先生、私もですけれども、ほかの試験、ほかの動物種でも同様に副腎に変化があるということで、これに関しては毒性所見として残すのが妥当ではないかという御意見をいただいております。

これに関して、藤本先生はいかがでしょう。

○藤本専門参考人

同様の意見です。

○浅野座長

相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

残しておいていいと思います。

○浅野座長

それでは、42ページの表39の副腎に関する所見に関してはこのまま残しておいてください。

亜急性毒性試験は以上ですね。ほかに先生方からコメントはありますか。大丈夫ですか。

では、慢性毒性試験をよろしくお願いします。

○濱砂専門官

43ページの17行目から（1）1年間慢性毒性試験（ラット）についてです。抄録の109ページをお願いいたします。抄録の109ページの表の中で、こちらは雄の甲状腺の絶対及び比重量について、全投与群で増加傾向が認められているものです。こちらに関しましては前回の御審議のときに吉田先生より記載をいただきまして、110ページに記載がございます。30～500 ppm投与群においては甲状腺ろ胞上皮細胞水腫性変性がそれぞれ認められているということですので、それが原因であるので検体投与の影響によるものではないということがございました。それについて25～28行目に記載してございます。こちらについて記載すること及びこの記載ぶりについて御確認をお願いしたいと思っております。

評価書の43～44ページの表の中でございますが、注釈として「滑面小胞体の増生に関連する変化と考えられた」という記載がございますが、これは後ほどラットの発がん性試験で説明を差し上げたいと考えております。

本試験で吉田先生より御質問がございまして、毒性ではないのですが、本試験の雌雄の高用量群でT.Bilが半分くらいまで低下している。こちらは3か月のラットやイヌでも同様のものが認められている。これは化合物の代謝に薬物代謝酵素が関与していることに関連しているのでしょうかということをお質問いただきまして、こちらは前回の審議において、今回の審議で代謝の先生にコメントをいただくこととされていたのですが、コメントは特段いただいていない状況でございました。

44ページの14行目から（2）1年間慢性毒性試験（イヌ）についてです。こちらにつきましては、雌の最高投与群における体重増加抑制に関しまして、全ての測定時点間での体重増加量を算出の上、群間で統計を行うことという要求が出てございました。回答でございますが、雌で認められた体重増加抑制傾向については対照群の体重増加量が背景値を逸脱して大きかったので、見かけ上認められた偶発的変化と考えられたという回答がございました。

それを踏まえまして、これは雌のデータが当時ついていなかったのですが、今回正式な回答についてございまして、それにつきましては毒性所見ということについて、佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生から御了解をいただいております。

46ページの（3）2年間発がん性試験（ラット）につきましては、雄の5,000 ppm投与群で認められた肝細胞質内の好酸性封入体について、どういった所見であるか説明をすることという要求が出てございました。47ページに回答がございました。

こちらにつきましては、肝細胞質内好酸性封入体の発現部位は小葉周辺部に主座し、肝

細胞質内にエオジンに染まる大小さまざまないびつな多層輪状あるいは球状構造を呈し、単独あるいは複数のものが接するように観察された。び慢性肝細胞肥大が高い頻度で認められ、封入体の形成は被験物質の投与によって生じた肝細胞質内小器官の変性物である可能性が考えられましたが、透過型電子顕微鏡による超微形態学的な検査は実施しておりませんとの回答でございます。

ですが、肝細胞質内好酸性については、ほかの報告であったり、日本毒性病理学会のカンファレンスにおいても、電顕観察において滑面小胞体が同心円状に増生した多層輪状体として紹介されており、毒性学的意味は明確でないものの、肝薬物代謝活性の増加に関連したものと考察されておりますという回答でございました。

川口先生からは、回答を得たので、これ以上の追及は不要と思われまますという回答をいただきまして、佐藤先生、松本先生よりも御了解をいただいております。

これに基づきまして、事務局のほうで先ほどの（１）の試験につきましても同様の所見があったので、注釈で滑面小胞体の増生に関連する変化が考えられたと記載の案をしていたのですが、実際に確認しているものではございませんので、こちらは藤本先生、豊田先生、浅野先生から御了解をいただいておりますが、削除してもいいか御検討をお願いできないでしょうか。大変申しわけございません。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

43ページの赤字の吉田先生の修正を事務局が修正した部分です。これは先ほどデータも確認していただきましたので、30～500 ppm群における変化。これがこの系統のラットに自然発生する甲状腺のろ胞上皮の細胞水腫性変化が原因であるということから検体投与による影響ではないということをごここに記載して毒性所見から外している。5,000 ppm以上での上皮細胞の肥大。こちらを検体の影響としていることに関しまして、何か御意見のある先生方はいらっしゃいますか。これでよろしいでしょうか。

それから、吉田先生からの以前の質問の内容で、今回は代謝の先生がいらっしゃらないですけれども、T.Bilが半分くらいまで低下しているということに関して薬物代謝酵素の関与があるのでしょうかという質問ですが、今回御回答がなかったところですが、山添先生、お願いできますか。

○山添委員

酵素誘導が非常に脂質の代謝系と、ここでは代謝酵素だけで酸化酵素の抱合酵素だけを言っていますけれども、グルタチオンの関係で実はバイルフローが上がります。そのためにバイルフローが上がってくると、バイルアシッドにディペンデントとグルタチオンにディペンデントのバイルフローが上がりますので、それでグルクロン酸抱合体も一緒に効率よく乗っかってしまいますので、それで上がっていくのだと思います。下がるということは脂質も肝にたまらないで出ていっているというので、毒性とは無関係だと思います。む

しろ排泄は亢進しているのだと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。これは以前、吉田先生からあったのですが、よろしいですか。

○吉田委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

続きまして、45ページの部分です。体重増加抑制に関する部分を最初に見ていきたいのですけれども、これは偶発的な変化かどうかということ。これに関しましては全ての先生方から御了解ということをお願いしましたので、これを毒性所見としないということで進めていきたいと思っています。

肝臓の所見についての表の欄外、「滑面小胞体の増生に関連する変化と考えられた」というところですが、申請者の回答からもメカニズム的にはそのような内容で封入体が見られるというのはわかるのですが、実際に電子顕微鏡で確認していないというのが致命傷ということで、これで滑面小胞体ということと言い切れるものではありませんので、これは削除したほうがいいのではないかとディスカッションしたいのですけれども、これについてはいかがでしょうか。豊田先生。

○豊田専門委員

考察は非常に納得できる考察でしたので、コメントで了解ですとしたのですけれども、確かにおっしゃるように、この試験で実際に検討をしているわけではないということでしたので、あえて表に脚注として残すことはなくて、削除でもよいのかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほかの御意見はありますか。残したほうが良いという先生方。これは考えられるという点ではそうなのかもしれませんが、きちんと確認できていることではないので、これは削除でよろしいですか。相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

これは私もこの表の脚注を見て違和感を覚えます。考えられたよりも示唆されたくらいのほうが良いのかなとか思ったのですけれども、これを削除してしまったらこの封入体は何なのかなというのがまた疑問に出てきませんか。そうすると、本文中に何か入れておきますか。それも要らないですかね。

○浅野座長

一般的に封入体というと、このような電子顕微鏡をやっていない場合でも、この剤の特徴としましては代謝酵素の誘導がありますので、推察できること。事実として、電子顕微鏡でこれを確認していないということは、この内容はもう削除して、そのメカニズムについては、そう推察されるというのは追加で質問したことも含めてディスカッションされて

いますので、それで十分ではないかと思えますけれども、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

了解しました。

○吉田委員

言わないでおこうかなと思ったのですが、これは新規剤なので、もし電頭でわからないのだったら、数週間でわかるようなことならば、きちんと確かめれば、これがマイクロボディなのか、ERなのかはわかったと思います。あるいは今、免染でもできますので、そのくらいはしていただきたかったかなと。この剤は非常に毒性は弱いのですけれども、先ほどのグルクロン酸等のこともあるのですけれども、ひょっとしたらPPARの可能性もあるので、これがすりガラス状なのか、もう真っ赤なのかだけでも、それはある程度予測がつくのに。余りに、それも人様の文献をぼんと投げてきて、これは私としてはもう少ししじめに御返答いただきたかったなというのが議事録に残るといいなと思っています。

○浅野座長

山添先生、お願いします。

○山添委員

わかりませんが、動態から見ると、これは雄と雌で排泄の動態が全く違う薬物で、雌では尿中から排泄されます。雄ではほとんど胆汁から排泄されます。したがって、雌は肝臓で入って、血中に出て、ぐるぐる回って、それで代謝されたものが腎臓から出ていくというタイプ。それに対して雄の場合はそのものがトラップされるのか、あるいは代謝をされてグルクロン酸なり抱合体になったものが一時的にストレージされて単純に出ていくのかはわかりませんが、ですから、排泄のパターンから見ると、肝臓の中に非常に大量に恐らくトラップされているのだらうと思います。そうすると、そういう薬物が由来したものと、何らか一時的にストレージされている可能性も考えておく必要があるかもしれません。

○浅野座長

ありがとうございました。山添先生、これはラットだけではなくて、雄雌が違うのは動物種を超えて、雌は尿中、雄は胆汁中が多いということですが。

○山添委員

このデータはラットのデータで、代謝物のプロファイルが出ているのはラットだけなので、代謝物から見てどうだというふうにはちょっと言いかねます。酵素誘導は当然のことながら、肝内の濃度が高い雄のほうが誘導がかかりやすいだらうとは思いますが。

○浅野座長

ありがとうございました。

今、先生方の御意見を伺って、やはり肝臓での変化は代謝酵素の増加が一番メインではないかということは推察できると思えますので、この脚注の実際に事実が確認されていない部分を除いて、表46は封入体という形で残していきたいと思うのですけれども、よろし

いでしょうか。脚注なしでいきたいと思います。ありがとうございます。

そうしましたら、生殖発生の方に。

○堀本座長代理

ちょっとその前にいいですか。脚注の書き方で気になったところがあって、ここでのルールはどうしていたかなと思って、40ページの脚注は有意差がないけれども、毒性影響と判断しましたと書いていますが、そのほかのものは検体投与の影響としていましたが、これは何か使い分けていましたか。

○横山課長補佐

この場合は全部同じ意味で違う言葉を書いてしまいましたので、統一します。

○堀本座長代理

もう一点は、42ページの脚注の1つ目のものは「持続的に観察されたことから」と根拠が入っています。そのほかのものは全部「ないが判断した」とありますね。これはどうしていましたか。妙に並んで書いてあると気になって。

○林専門委員

私のうろ覚えでは、イヌの場合には、かなりそのデータのぶれがあるので、単純な書き方、統計学的な有意差はないが影響と考えたという、この書き方が主流だったと思うのですが、何かもう少しプラスアルファで説明が加えられるようなデータがある場合には、上のような書き方をしたのかなと。

○堀本座長代理

では、一応使い分けているという形でよろしいのでしょうか。確認したかっただけなので。

○浅野座長

今、御指摘があったように、投与の影響なのか毒性なのか。これは表に書いてあるので毒性としたほうがまとめ方としてはいいですね。影響というところで毒性所見に載せるかどうか。

○横山課長補佐

普段は検体投与の影響というふうに。

○浅野座長

では、検体投与の影響で統一するという事でよろしいですね。

○横山課長補佐

そうですね。そもそもこの表に入っている段階で毒性所見なので、その補足説明ということなので、検体投与の影響で大丈夫だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、生殖発生毒性試験のところをお願いします。

○濱砂専門官

48ページの12行目から12. 生殖発生毒性試験についてです。

48ページの22行目に記載がございますが、ラットの2世代繁殖試験において1,000 ppm以上投与群のF₂児動物において合指/失指を含む複合奇形が認められたが、その一方で対照群においても同様の奇形が観察されているということがございまして、49～50ページにかけて、複合奇形の遺伝的変異の関与の検討が行われたものです。こちらにつきまして、常染色体上の劣性遺伝子の性質であると考えられたという記載がございましたが、こちらは単一の劣性遺伝子によるものかどうか示すことということで追加資料要求事項4として今回要求がありました。

回答についてですけれども、F₁の雌雄（表現型は正常）の組について、被験物質を投与しない条件下で対照群と投与群の間の交差交配を実施した結果から、まずF₁の雌雄それぞれにヘテロ型で保持された単一の劣性突然変異遺伝子は交配によって児動物にホモ型に遺伝して生じたものであることを示唆された。さらに表現型の正常なF₂雌動物と奇形児の父親であった対照群若しくは高用量群のF₁雄を交配したところ、13匹中6匹のF₂雌から同じ複合奇形症候群を示す児が得られて、こちらもヘテロ型で変異遺伝子を保持するものが考えられた。

さらに、ヘテロ型のF₁雄とヘテロ型F₂雌の交配から得られた児動物の奇形児数の数についてはメンデルの法則に従う期待度数とよく一致したということから、複合奇形を引き起こす突然変異遺伝子は常染色体劣性の単一遺伝子であると考察されての回答がありました。桑形先生から追加のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

こちらの回答を踏まえまして、本文の49ページの19～20行目にかけて、49ページの終わりから50ページの2行目にかけて、こちらは単一劣性遺伝子によるものということがわかるように記載の修正を行いました。こちらの記載ぶりにつきまして、林先生より記載整備の修文をいただいております。ありがとうございます。

51ページの2行目からは、ラットの発生毒性試験についてです。追加資料要求が2つ出たございました。まず1つ目といたしましては、親動物の肝重量の増加に関する抄録中の記載について、「肝臓重量の増加は認められたが、これは検体が腸肝循環のポテンシャルを持つとされていることから、予想できる影響であった」となっているけれども、その考察の根拠について説明を求めていたものでございます。こちらにつきましては、予備検討の結果においては腸肝循環することが示唆されたので、このような記載をしていましたが、提出資料でない結果に基づいたものであって、ほかに大意がないということで削除したいというものでございました。

肝臓の絶対及び比重量の増加につきましては、抄録の156ページの親動物の真ん中から少し下、肝臓の重量の表がございまして、300 mg/kg体重/日以上の子動物の肝重量増加につきまして、増加の程度を踏まえて1,000を毒性とする事務局案にしてございますので、どこからとればよろしいか御検討をお願いしているものでございます。こちらにつきましては、桑形先生から1,000でとればいいのではないかというコメントをいただいております。

2つ目、胎児のほうですと、左側臍動脈について、正常の範囲内であり、生物学的意義が乏しく、有害影響でないと記載がございまして、一腹単位による集計ではなくて、胎児総数による集計で評価を行っていたので、そちらの毒性学的意義も含めて説明してほしいという要求がございました。

こちらにつきましては、試験の実施施設では胎児総数による評価が通常行われておりまして、左側臍動脈は検体投与による有害影響ではないと判断している。しかし、指摘をいただいたリッター効果を考慮した腹当たりの発生頻度を用いる方法ですと、統計検定を実施すると1,000 mg/kg体重/日の投与群で有意差が認められる。毒性学的意義は不明だけれども、検体投与の影響を否定できないので、本試験の胎児における無毒性量は300 mg/kg体重/日だということでご返答がございました。

こちらにつきまして、桑形先生、山本先生、堀本先生よりコメントをいただいております。桑形先生からは胎児のNOAELは300、毒性学的な意義は不明ですが、1,000で発現が有意に高い。催奇形性がなし。ただ、催奇形性なしの記載については工夫する必要があるかもしれませんとのコメントをいただいております。

山本先生からは、胎児のNOAELは300、左臍動脈が消失しないということは発生学的なかなり重い現象です。ただし、生死にかかわる現象ではなくて、催奇形性なしと言い切れるかは疑問ですが、皆様方の御意見に従います。

堀本先生からは、本施設の背景データの範囲内であること。国内の試験施設における背景データでも1試験での最大頻度はおおそ2~3%の施設が多く、最大6.72%を示す施設があること。繁殖試験の結果でも10,000 ppm群で出生児の生存性等に検体投与の影響が見られないこと。ウサギの試験でも1,000 mg/kgの用量で胎児に毒性影響は見られていないことなどを勘案すると、明確に検体投与と関連があるとは考えがたく、また、催奇形性もないと判断してよいのではないかと考えます。エキスパートジャッジとして、とのコメントをいただいております。こちらの胎児の左側臍動脈の所見の取り扱いについて御検討をお願いいたします。

53ページの2行目からは(4)発生毒性試験(ウサギ)についてです。こちらは一部審議済のものでございます。審議の経緯を御説明申し上げますと、抄録の165ページをお願いいたします。抄録の165ページにおきまして、胎児で認められました仙椎前椎骨数27が300 mg/kg体重/日以上投与群で認められておりまして、こちらの扱いについて前回の審議について御議論をいただいております。こちらは161ページにおきまして、腹当たりの出現頻度の表がございまして、その中で統計学的な有意差が認められなかったということで毒性影響としなかったと御判断をいただいたものでございます。

こちらまでが審議済の部分でございますが、ARfDの検討に当たって評価書にお戻りいただきまして、53ページの6行目に記載のございまして母動物の最高用量におきまして、妊娠6~9日で体重減少、摂餌量減少が認められておりますので、こちらをARfDのエンドポイントとするかどうか検討をお願いしていたものです。こちらにつきまして、桑形先生、

山本先生、浅野先生より、エンドポイントとしてよいとのコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験については以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

2世代繁殖試験ラットのほうは特にコメントはありませんでしたので、追加資料要求事項があったのが49ページの10行目(2)複合奇形の遺伝的変異の関与の検討ということで、回答に関しての本文の修正がかかっております。結局、「常染色体劣性遺伝性の性質であると考えられた」の常染色体単一劣性遺伝子によるものであるかに関しまして示すことということでコメントを受けて、桑形先生から追加コメントはありませんということで、これでよろしいでしょうか。

その内容を網羅して、林先生から修文をいただいている本文の内容について、49ページの19行目、20行目、50ページの1行目ですね。これに関しては特段御意見ございませんでしょうか。よろしいですか。

○吉田委員

非常にきれいな実験でメンデルの法則が来るのだというので、ヘテロとワイルド間では出なくて、ホモ同士だと出るということで、1対2対1ということでもいいのですけれども、気になりますのが49ページの複合奇形の遺伝的変異の関与の検討というタイトルで11～14行目ですが、これは1,000及び10,000 ppm投与群のF₁動物。これはこのままですと検体を投与したように思うのですけれども、これは投与に使った親動物を使っているだけなので、このときは投与していないというのがみそです。投与していないのですよね。そこは非常に重要なポイントではないかと思うのですけれども、この回答を拝見すると、これは投与しない条件下で対照群と投与群の間で交差交配をし、と書いてあるので、ここは投与していないということを明記しておかないといけないのではないかと思います。ここはすみません、生殖発生の専門用語があるかもしれないので、桑形先生にお願いして、よろしく願いいたします。

○浅野座長

桑形先生、書きぶりの修文をよろしいでしょうか。

○桑形専門委員

はい。

○浅野座長

よろしく申し上げます。

次に51ページの発生毒性試験ラットです。今回の追加資料要求事項に関する話としましては、51ページの肝重量の話から始まります。抄録154ページの親動物の結果において、肝臓の重量の増加が認められたということに関して、腸肝循環のポテンシャルを持つとされていることが予想できる影響であったと記載されていること。この考察に至った根拠に

ついて説明せよということで回答がなされております。この回答に関しては、生殖の先生方はいかがでしょう。コメントをお願いします。

○桑形専門委員

当時、肝臓の重量の増加について抄録に考察がなくて、ただ腸肝循環のポテンシャルを持つと書かれていたのですけれども、そのときの代謝の先生方から腸肝循環とは言えないのではないかというコメントも出されていたので、一緒に生殖試験のほうも再度コメントを出してもらった次第です。その結果として、申請者のほうは腸肝循環、予備試験の結果を踏まえてそのまま書いたけれども、他意がないから削除すると削除をされてしまったので、今回の前半のほうで代謝の先生から腸肝循環と強くは言えないのではないかということでしたので、あえてここは削除したままでいいかなと思っています。

○浅野座長

ありがとうございます。

堀本先生、それでよろしいでしょうか。

○堀本座長代理

はい。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

何度もすみません。ここで肝臓重量ですけれども、絶対重量というのが恐らく抄録だと156ページの表だと思うのですが、非常に僅かですが300でもあるんですね。5%だけで、1,000 mg/kg体重で10%と両方とも非常に僅かです。でも、これは組織学的検査をしていない。そして、90日を見ますと100くらいから、毒性自体はこの剤は弱いのですけれども、甲状腺のろ胞上皮肥大が出てきます。それがどうも90日で、これは強制経口ですけれども、混餌で見ると、混餌での/kgに直すと100くらいということなのです。病理組織学的検査をしていないので、肥大についてはわからないというところで、300をとらないで1,000をとるとした根拠というのは明確にしておかなくていいのかなと思ひまして、そこは少し検討をしていただきたいです。

○浅野座長

おっしゃるとおりだと思います。抄録の156ページの結果からすると、体重比だけに有意差がついています。105と110の違い。300というのはこれまでの検討では毒性所見ととっていないわけですが、これの根拠は非常につけにくいと思いますが、いかがでしょう。300も1,000も絶対重量が上がって有意差がついていないわけですね。これに対して対体重比で105、110、これに対して300と1,000で、1,000だけをとりということ。これについて毒性の先生方も含めて御意見をいただきたいのですけれども、いかがでしょう。両方とったほうがよろしいのか、それとも最初の案どおりに1,000ということで、ここから毒性ととるか。今、吉田先生から御意見があったように、そのほかの試験を見ても、も

うちよつと低い用量から組織学的な変化が認められているわけですので、このへんもあわせて毒性の先生方も含めて御意見をいただけますでしょうか。

まず、佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

統計学的には0.01%で両方同じような有意差がついているので、統計学的には有意差がまずあるということは皆さんも大前提だと思います。有意差が体重比だけである。この用量が300 mg/kgで、他のラットの試験を見ると、例えば1年間とかを見てみると、5,000 ppmでも237 mg/kgくらいの用量があつて、それでは肝臓とか甲状腺に変化が出ている。この用量のポテンシャルとしては肝臓の肥大を起こすのだからということとは想像できるのですけれども、エビデンスがないというところです。1,000をとって300を切るというところの理由が、私は今は見出せないなので、300からとったほうがいいのかと今は思っています。

○浅野座長

豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

今の吉田先生、佐藤先生のお話を伺って、私も確かにこれだと1,000だけとるとするのは整合性がないかなと思います。90日のラットの試験のほうでも1,000 ppmで検体投与量、摂取量としますと、70 mg/kgくらいでも肝臓の重量増加と肝細胞肥大が見えているようですので、検索をしていないですけれども、そういう病変を起こしている可能性を十分推定できると思いますので、有意差がついているという点もあわせて、300からとってよいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

今の御意見は一般毒性的な所見からの御意見ですけれども、これに対して、林先生。

○林専門委員

専門外なのですがすけれども、確かに全体のプロフィールとして見る場合に、ほかの試験を持ってきて、そのほかの試験の所見は総合的に考察するというのはいいと思うのですがすけれども、この試験についてどうなのだというのが今は問われているわけなので、この試験について5%増、10%増という、どのへんで専門家の皆さんはこれだけ変化があつたら、これはエフェクトだねと思われるのか。そのへんのエキスパートジャッジでもう決めていただくより仕方がないのではないかと思います。

○浅野座長

51ページの記載では、1,000 mg/kg体重/日投与群で肝絶対及び比重量両方とも有意差があると書いてあります。

○林専門委員

比重量ですよ。

○浅野座長

これはそうですね。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

通常ですと、比重量だけですと病理がない限りは毒性所見とはとっていないのですけれども、110と105というのが。この差が今の林先生の御質問に答えられるのは非常に難しいところかもしれないのですけれども、10%の変化。

○堀本座長代理

投与期間が十何日なのですね。そのへんでどの程度出るといえるところでしょうかけれども、とらないというのも、絶対重量の変化が出ていないという意味では一つの選択肢でもあるかなと思います。全体のプロファイルを見ていけば、それは当然出てもおかしくないなというところから来ているのだと思うのですけれども。

○浅野座長

そのへんのディスカッションを受けて、しゃくし定規に決めてしまうのであれば、片方しか、つまり相対重量しか有意差がない。投与期間も短いということがあるので、この試験に関しては毒性所見としての肝重量の増加はしっかりととれなかったということでもいいのかと思うのですけれども、相磯先生はいかがですか。

○相磯専門委員

抄録156ページの体重ですね。なぜこの300 mg群が、体重が1,000よりも小さいのか。ここで何か体重比に影響が出てしまったのではないかと。肝重量ですね。そこを考えてみる必要があるのかなと思います。

○浅野座長

どうぞ。

○桑形専門委員

相磯先生の言葉でだんだん思い出してきたのですけれども、これは多分、去年のとき私は生データまで全部見たのだと思います。それで、なぜ300をとらなかったのだっけなのというのが思い出せなかったのですけれども、相磯先生のお話でだんだん思い出してきたのが、やはりこの体重が3群だけ用量相関性でないのに、たまたま300だけ小さかったということで、それを個別に見ていったときに本当に微妙なばらつきで、たまたま比較体重値を出すときにそれが引っ張ってしまって、比体重値にだけ有意差がついたのだろうとコメントをしているといいなと思うのですけれども、多分そんなことを言ったような気がして、300はとらなかったと思います。

自分が何を言っているか議事録を確認してこなかったのですけれども、何か理由があって、比体重値しか差がなかったのだけれども、1,000はとっておこうと。多分その一般的ほかの毒性のプロファイルも見て、そう判断したのではないかと思います。やはり300は

とらなくていいかなと考えます。

○浅野座長

どうぞ。

○藤本専門参考人

ちょっと聞き落としているのかもしれないけれども、抄録156ページに出ています補正重量、体重比というのがよく理解できていないのですが、補正重量というのは下に見ると、最終体重で補正した重量となっているのですが、これは何ですか。

○横山課長補佐

毒性試験で結構見るのですけれども、最終体重で補正して、最終体重の量によって実地体重はこのくらいになるはずだというのが計算されているのですね。抄録は肝臓の重量をもとに対照群の何パーセントと出てくるので、全く単位とかはわからなくなっているのですけれども、そのようになされたもので、どちらかというと比較重量に近いような感覚のものが出ているのかと思います。

○藤本専門参考人

では、トータルを見ると、絶対重量では、やはりここは差がないということですよ。わかりました。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

今、桑形先生がおっしゃったことは重要なポイントだと思うので、とらないという理由づけは重要なところですから、そこがもし議事録に残っているようだったら、ばらつきが多かったため、ここはとらなかったと、ここは有意差があるので記載をされておいたほうがいように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

皆さん、御意見をありがとうございます。まさに相磯先生からも御指摘があったように、体重がこの群だけ低いというののもかなり影響をしていると思いますので、今お話があったように、前回これはとらなかったという議論を踏襲したいなと思います。いかがでしょうか。ただ、これは最高用量も絶対重量に関しては有意差がないのですけれども、やはり剤の特徴としては毒性影響としてもいいと個人的には考えますので、1,000 mgの投与群の肝臓の比重量増加だけを毒性所見として、無毒性量を300という結論にしたいと思いたすけれども、いかがでしょうか。前回の議論の内容については確認できますか。

○横山課長補佐

多分、先生方それぞれで御確認いただいていたと思うのですけれども、発言という意味では特に残っていないです。

○浅野座長

そうしたら、そういうディスカッションもあったということも踏まえて、今日実際にデ

イスカッションをしているわけですので、300に関しては先生方から御意見もあったように、体重がこの群だけちょっと下がっているということも、そういう変化も踏まえて、毒性の影響としてとるのは1,000 mg/kg群を肝臓の比重量増加、これを目安にしてとりたいと思うのですけれども、いかがでしょうか。大丈夫ですか。事務局のほうもそれでよろしいですか。1,000 mg群で肝臓の比重量増加が認められたため、これを毒性用量ととるということです。

○横山課長補佐

比重量だけ影響ですか。てっきり何もとらないのかと思って伺っていたのですけれども。

○浅野座長

これは比重量だけとります。とったほうがいいですよ。

○横山課長補佐

比重量だけですね。1,000の比重量で文章を整えるということでした。すみません。

○浅野座長

よろしいですか。

○藤本専門参考人

桑形先生がおっしゃったことをもう一回、明示的に示していただかないと、前回きちんと議論できたのだらうということでは、論理的になかなか難しいところがあるかなという気はします。実データまで戻ったということであれば、そこは再確認をいただくということでしょうか。

○堀部課長補佐

体重のグラフを一度、念のために御確認いただきたいので。今、タブレットで通知をさせていただきますので、御確認ください。タブレットの左上に1つタブが出たと思うので、それを押していただくと、この試験の体重変化のグラフが見えます。それで見ていただくと、4群が粗めの点線で、3群が一点破線になります。途中で3群と4群の体重の増え方が、3群が鈍ったのか、4群がよくなったのかは置いておいて、3群が少し下がって、最終的には3群と4群の結果が入れかわっているという状況になっているというのが御覧いただけるかと思います。

○横山課長補佐

肝重量も報告書の該当ページをお出ししてもよろしいですか。左上の赤いタブをもう一度押していただくと、まず絶対重量ですね。Liverのところ。これは有意差がないけれども、最高用量では少し数字として上がっています。これを見ますと、比重量ですと上から2つ目から有意差はあるのだけれども、体重がやはり388 gと一番上が391 gということで少し差が出ているということになります。ですので、最高用量ですと比重量しか有意差はつかないのですけれども、実重量には実際に有意差はないものの増えてはいますので、一番上の比重量だけ有意差はありますが、影響ととるのであれば、例えば絶対重量には有意差はないけれども、増加傾向ということで、あわせて影響として書いておくというような

方法もあるかと思えます。

○浅野座長

ここでもう一度、確認です。多分300 mgは実重量を見ても、その前の群とほとんど変わらないということで問題はないと思えますけれども、1,000 mg投与群で17.85、対照群と比べると1.5 gくらい増えているというこの数値を見て、絶対重量も増加傾向にあるというのを加えた上で、有意差がある比重量と、絶対重量も増加傾向と毒性ととるというふうに、2つ合わせて1,000 mgは毒性所見として残すかどうかというところかと思うのですけれども、非常に微妙な変化ですけれども、これはいかがですか。

あまり御意見もないようなので、よろしいですか。1,000 mgというのは、この試験でも傾向が出ているわけですから、ほかの試験でも一貫して肝臓に対しては影響が出ていますので、1,000 mgというのを毒性所見としてとるのはいかがでしょうか。300は先ほどの絶対重量の比較からしても無毒性量として、1,000 mgだけはとるということで、以前の決定をそのまま踏襲して進めていくというのでいかがでしょうか。もし御異論がなければ、よろしいですか。事務局はよろしいですか。

○堀部課長補佐

はい。

○浅野座長

続いて、胎児のほうです。胎児は300 mgを左側臍動脈の変化で所見としてとるというのと、堀本先生の御意見のように、そもそも毒性影響として判断しないということで、1,000 mgを無毒性量とするという点で、このへんは御意見が分かれているところですので、桑形先生、お願いします。

○桑形専門委員

強気なときと弱気なときが激しかったみたいで、前回は御説明したのですけれども、この左側臍動脈は割と一致試験をやると出る動物がいるので、私的には、そんなに山本先生が御心配なさるようなことではないと最初から思っています。仮に左側臍動脈が被験物質の影響だとすると、もう少し動脈系の異常が伴って出てきているのではないかと思います。前回は生データを拝見して、これは影響ではないと思っていました。

ただ、抄録の書き方が本当に全般的にあまり丁寧に書かれていなかったもので、少し考察してくださいとしたら、NOAELまで変えられてしまっていて。評価書案の53ページの上のほうに私のそのときのコメントがあります。NOAELは1,000で考えていますとそのときに言っていたのですが、1年たって私が300にしたから話がややこしくなっているのですけれども、申請者のほうが統計をし直してきて、申請者が300とおっしゃるので、300でもいいのかなと思ってしまったのです。堀本先生ともお話をしたのですが、正直この試験だけのNOAELであれば、1,000でも300でも機序はわからないけれども、いいのかなと思うのです。

ただ、背景データの範囲内、その統計の仕方が今のリッター単位でやっていないにして

も、当初の背景データの範囲内であるということとか、今、申しましたとおりに、この異常に関連したほかの血管系の異常がないということから、ここはエキスパートジャッジをするべきではないかと考えて、最初の1年前の私の意見のとおり、NOAELは1,000でいいのではないかと考えています。

これは堀本先生とも、この会の前に随分お話をさせていただいて、何で変えてしまったのという感じだったのですけれども、申請者が言うところかなと思ってしまったのですが、ここはやはりエキスパートジャッジだろうと堀本先生にも言われて、当初の強気の時代に戻らせていただいて、NOAELは1,000ということで御提案をさせていただければと思います。御意見をお願いします。

○浅野座長

ありがとうございました。

堀本先生、追加はありますか。

○堀本座長代理

私もそんなに心配するような変化ではないと思うのです。多分この書きぶりをどうするかというところだと思います。こういうふうにあっさり書くのか、有意差はあったが背景データと差がないのでとするか、こういうのはどうしていましたか。できれば踏襲で、特に私は書いても書かなくてもこだわりはないのです。ただ、回答がそういう形に変えてきているのであれば、エキスパートジャッジの部分を明確にするために、背景データの範囲内なので、影響でないということを一言入れておいたほうが、後々に問題はないのかなという気もしますので、そのへんの修文は後で案を作っていたら確認するという形でもいいかなと思います。

○横山課長補佐

では、胎児の発生数で比較して、背景データと比較して。

○堀本座長代理

背景データは向こうは独自に持っていないので、これを使わないとどうしようもないと思うので、それでいいと思います。これは腹ごとの個別の例数でも、どちらも背景データ内に入っているという形になると思います。

○横山課長補佐

腹数と胎児数ですね。腹当たりの発生率では。

○堀本座長代理

ここで4.5と30.0というのが最大の背景の範囲になっているということなので、こういう形でいいのではないかと思います。

○横山課長補佐

では、案文を作ってみますので、胎児の発生数と腹数ですね。いずれも背景データの範囲内で。

○堀本座長代理

いつも多分書いていると思うので、それを踏襲したような形でいいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

この部分に関しましては、本文中に記載については背景データのコメントを加えた上で、胎児に関しては1,000 mg/kg体重が無毒性量としていきたいと思います。

53ページ、発生毒性試験のウサギの最初に投与した直後の変化を単回投与の影響と判断するかというところです。54ページにありますように、母動物に関して1,000 mgを投与したときに体重及び摂餌量減少というのがARfDのエンドポイントとしてもよろしいのではないかと御意見をいただいた先生方からなのですけれども、ほかの先生方はこれでよろしいですか。ARfDは特に問題ないですね。では、この54ページに関しましては、ARfDのエンドポイントとしていただきたいと思います。

○堀本座長代理

ここに入っていなかったですけれども、説明の変異のところは一応それで、というところですね。

○横山課長補佐

ウサギのところの説明させていただいた骨格変異があつて、胎児数では有意差があつたのだけれども、腹当たりで有意差がなかったのので、前回の御審議で影響としないとしていただいた所見がありまして、海外ではそれを影響ととっているようなこともありましたので、確認していただければという趣旨でございます。

○桑形専門委員

前回、私が影響としないと言ったのですが、影響としなくていいと思います。

○堀本座長代理

特に、ウサギの脊椎数はバリエーションが非常に大きいので、桑形先生の判断でいいと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

生殖発生毒性試験に関しては、ほかに御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。

○吉田委員

別にこれは議事録に残るといふだけなので、今回、繁殖毒性試験で合指が増えていて、それは恐らくたまたま芽を持ったラットが入っていたということなので、もし検体投与によって生じた変化なのであれば、発生毒性試験でも出てきていいはずですよ。そういうものがないということですよ。議事録に残るので、それだけ申し上げました。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、遺伝毒性のところをお願いします。

○濱砂専門官

54ページの4行目から13. 遺伝毒性試験です。

こちらにつきましては、若栗先生からは特にコメント等はありませんというコメントをいただいております。

また、森田先生より、表の中の*in vivo*の小核試験での「と殺」を、これまでどおり「標本作製」ということで修文いただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

55ページの表の修文につきまして、若栗先生、内容は大丈夫でしょうか。

○若栗専門委員

末梢血などを使う場合もございますので、標本作製のほうでよろしいかと思えます。

○浅野座長

林先生もよろしいですか。

○林専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、その他の試験に進んでください。

○濱砂専門官

55ページの10行目から14. その他の試験でございます。

先ほど申し上げましたとおり、今回肝臓及び甲状腺への影響試験結果が提出されましたので、そちらを追記しております。肝薬物代謝酵素活性は表56、甲状腺機能にかかわる血清ホルモンは表57に示してございます。肝臓におきましては、両投与群で肝絶対及び比重量の増加、び慢性肝細胞肥大並びにミクロソームのタンパク量、チトクロームP450及びUDPGT活性の増加が認められ、甲状腺においては両投与群で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、サイロキシンの減少傾向及び甲状腺刺激ホルモンの増加傾向が認められたという結果でございました。このことから肝薬物代謝酵素活性増加によって肝重量の増加及びび慢性肝細胞肥大を起こす。また、甲状腺ろ胞細胞肥大を起こすことが示唆されたという結果になってございます。

その他の試験につきましては以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

その他の試験は肝臓での代謝酵素誘導に関する試験ですけれども。免疫毒性は審議済ですね。ここのその他の試験に関しまして、追加のコメント等はございますでしょうか。

山添先生、お願いします。

○山添委員

表56のタイトルですけれども、肝ミクロソームのタンパク量とかP450は活性ではないので、酵素活性とタイトルに書いてあるのですが、酵素指標かパラメータか何か、そこだけ変えてください。

○浅野座長

酵素指標でよろしいですか。

○山添委員

いいのではないかと思います。これまでの慣習がどうだったかがよくわからないのだけども。

○浅野座長

そのへんは確認できますか。

○山添委員

確認してください。それと5行目のP450の「P」と「450」の間にスペースが空いているので、詰めてください。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、表の題名は過去のものを確認いただいて、事務局のほうで修正をお願いいたします。あと、5行目のP450もよろしく願います。

最後に食品健康影響評価について、願います。

○濱砂専門官

58ページよりⅢ．食品健康影響評価についてです。

4～10行目につきましては、ラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載しております。認められた代謝物の記載について、杉原先生より主な代謝物の記載をしたほうがよいということで御修文をいただいております。

14～17行目は、畜産動物を用いました動物体内運命試験の結果を記載しております。

18～19行目につきましては、植物体内運命試験の結果で10%TRRを超えて認められた代謝物[D]について記載しております。

20～24行目にかけては、作物残留試験の結果について記載しております。

25～28行目にかけてですが、イソフェタミド投与による影響は主に肝臓。重量増加につきましては、前回の審議時に吉田委員より削除のコメントをいただいております。肝臓においては肝細胞肥大等及び甲状腺におきましてはろ胞上皮細胞肥大等に認められた。神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、先ほど御審議いただきました上で催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったという記載にしております。

33ページから暴露評価対象物質ですが、こちらは10%TRRを超える代謝物として[D]が認められ、ラットを用いた動物体内運命試験においては認められませんでした。代謝物[D]は代謝物[B]のグルコース抱合体で、代謝物[B]はラットでも認められていることから、農産物中の暴露評価対象物質をイソフェタミド（親化合物のみ）と設定しております。

ADIについてですが、61～62ページを御覧ください。各試験における無毒性量についてまとめたものですが、こちらを御覧いただきますと、各試験での無毒性量のうち、最小値はイヌの90日間亜急性毒性試験の雄で2.95 mg/kg体重/日がとれておりまして、こちらのLOAELは29.3。一方、その下のイヌの1年間慢性毒性試験ではNOAEL 5.34が得られておりますので、こちらをあわせまして、イヌにおける無毒性量を5.34 mg/kg体重/日と判断し、これを根拠として100で除した0.053 mg/kg体重/日がADIの案となっております。

ARfDにつきましては、63ページ、64ページを御覧ください。こちらにつきましては先ほどの御議論をいただきまして、ウサギの発生毒性試験でのNOAELが300です。母動物の体重及び摂餌量減少につきまして、こちらをエンドポイントとするということをごさいますして、胎児のほうで見られた左側臍動脈についてはとらないということでしたので、ウサギの発生毒性試験から得られた無毒性量300を100で除した3 mg/kg体重を急性参照用量の案としてごさいます。御確認をお願いいたします。

あわせて、65ページの〈別紙1：代謝物/分解物略称〉の記載について、腰岡先生、本多先生よりそれぞれ御指摘をいただきまして、修正しております。こちらも御確認をお願いいたします。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に65ページの本多先生から修正していただいたところに関しまして、この部分に関してはよろしいでしょうか。ほかに御意見はありますか。大丈夫ですか。では、この修正をいただいた記載に直していただきたいと思ひます。

58ページ、食品健康影響評価です。この部分で、今日の審議も含めて既に修文が加えられておりますけれども、お気づきの点はごさいますでしょうか。

○堀本座長代理

表の番号がずれていませんか。

○横山課長補佐

修正いたします。すみませんでした。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかに内容についての御意見等はごさいますでしょうか。記載ぶりはよろしいですか。主に認められた所見に関しましても修文をいただひていすし、今回、催奇形性はなかったということで結論になりましたので、催奇形性が認められなかったということで加えられております。よろしいですか。

では、最終的な結論です。本日の審議を踏まえまして、イソフェタミドの一日摂取許容量（ADI）につきまして、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である5.34 mg/kg体重/日を安全係数100で除したADIは0.053 mg/kg体重/日。そして、急性参照用量につき

ましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である300 mg/kg体重/日を安全係数100で除した3 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思えます。よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、今日御審議いただいた内容で評価書を修正いたしまして、これはもう一度メールでお送りして御確認いただいたほうがよろしいですね。では、そのようにさせていただきます。ありがとうございました。

○浅野座長

それでは、次に行ってよろしいですね。

次は、農薬フェナザキンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より御説明をお願いします。

○高嶺専門職

それでは、資料3のフェナザキンをお願いいたします。

3ページ、審議の経緯でございます。本剤につきましては、2016年2月3日に評価第一部会で御審議をいただいたものでございます。暴露評価対象物質を除きまして、ADIとARfDまで御審議をいただいております。あわせまして、追加資料要求事項が7点出されてございます。

7ページの24行目に6. 構造式をお示ししてございます。キナゾリン系の殺虫・殺ダニ剤でございますが、国内での農薬登録はございません。今回、インポートトレランス設定の要請がなされているものでございます。

8ページから安全性に係る試験の概要でございます。試験は全て御審議いただいております。追加資料要求事項に関する部分と先生からいただきましたコメントを中心に御説明をさせていただきたいと存じます。

8行目下のボックスでございます。動物体内運命試験につきましては小澤先生から、平塚先生からコメントをいただいております。一部十分とは言えないものの御了承とのことです。小澤先生からは特段のコメントはありませんというコメントを頂戴しております。

10ページ、代謝につきましては、10ページの11行目の下のボックスで追加資料要求事項2といたしまして、2点要求してございました。

(1)でございますが、尿中の代謝物について、M2とともに生成すると考えられるM8の生成について説明すること。2点目でございますが、NN-2複合体及びNN-3複合体とは代謝物の混合物を意味するのか説明することと2点要求してございました。

申請者の回答でございますが、(1)につきましては、代謝物M2に至る中間体が存在する可能性はありましたけれども、同定はされなかったという答えが返ってきております。M8につきましては、量的に少なかったため、追跡ができなかったと回答してもらっております。

(2)につきましては、NN-2複合体とはNN-2及びNN-2Aを、NN-3複合体はNN-3及び

NN-3Aを合計して示したものですという回答が来ております。

平塚先生からは（１）の回答につきまして、回答は十分なものとは言えないのですけれども、試験の実施機関への問い合わせ等が不可能であるということですので了承しますとコメントをいただいております。（２）につきましては了承といただいております。

11ページ、④排泄でございます。この試験につきまして追加資料要求がなされております。抄録の記載についてですけれども、排泄率の単位でございますが、%TRRとされているものが%TARで示すことと要求しておりました。

申請者の回答ですが、抄録の記載の単位のほうが誤りであったということで、抄録の記載が修正されております。【事務局より】といたしまして、修正されたのは抄録の記載のみでして、評価書はもともと%TARで記載していたため、評価書のほうの修正はございません。平塚先生からは御了承いただいております。

10行目の下の追加資料要求事項1でございます。ハムスターを用いました18か月間発がん性試験におきまして、供試動物の選択根拠に引用されている、ラット、マウス及びハムスターを用いた薬物動態試験を提出することといたしまして、申請者からはその薬物動態試験が提出されてございます。

12ページの2行目から（２）といたしまして、追加された資料について追記をさせていただきます。

9行目からでございますが、いずれの種でも設定されております25又は30 mg/kg体重におきまして、吸収はラットに比べてマウス及びハムスターで比較的速やかでございました。T_{1/2}につきましては、ラット及びハムスターに比べてマウスで短い時間でございました。

平塚先生からは、追記内容はこれで結構ですとコメントを頂戴しております。データにつきましては、非GLPですので参考資料という取り扱いでしょうかというお問い合わせをいただきましたけれども、動物数、用量設定及び測定項目につきましてはテストガイドラインに沿っていることから、評価資料として記載をさせていただきます。こちらの試験の扱いについて御検討をお願いしたいと思います。

動物体内運命試験については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

最初の部分、8ページは問題ないですね。一部十分とは言えないけれども、これ以上を要求しても無理ですので、特段コメントはないということで、10ページに行かせてもらいたいと思います。

10ページも追加資料が要求されていた項目。尿中の代謝物に関するものとNN-2複合体とNN-3複合体、この混合物を意味するのかという説明に関しまして、平塚先生より（１）に関しては十分ではないけれども、了承します。（２）に関しては了承しますということで、この件についても追加のコメント等はありませんでしょうか。大丈夫ですか。今日は動物の先生がいらっしゃらないのですが、質問された平塚先生がオーケーですので、次に進め

ていきたいと思えます。

11ページ、ここの部分も平塚先生より了解されているところです。

12ページ、これが非GLPですので参考資料という取り扱いでいいのでしょうかということ平塚先生より問われているのですけれども、事務局より、テストガイドラインに沿って正当に評価されているのではないかとということですが、これは参考資料にするかどうかは平塚先生が決めなければいけないですね。これで判断できるのでしょうかと平塚先生に聞いたほうがいいですね。

○林専門委員

これは要求事項ですね。要求してやらせているのだから、それは評価資料ではないのですか。

○浅野座長

わかりました。では、ここの意見としては資料として使いたいということ。

○横山課長補佐

そのように扱ってよいかということ念のため、平塚先生にお伺いするということで対応いたします。

○浅野座長

お願いします。

続いて、植物体内運命試験をお願いします。

○高嶺専門職

13ページの4行目から2. 植物体内運命試験でございます。

追加資料要求事項4といたしまして、EPAの評価書でぶどうにおきましてM3及びM7、りんごにおきましてM12という代謝物が10%TRR以上検出されているなど、抄録に記載のない結果が示されてございます。このことにつきまして確認した上で抄録を必要に応じて修正することという要求をしておりました。

申請者からは、まず、ぶどう果実における代謝でございますが、ぶどうの代謝試験で認められた代謝物M3及びM7につきまして、各分析結果の表を抄録に追記しましたという回答がまいりました。追記された表は全部で5つでございます。

(2)といたしまして、フェナザキンのりんご果実における代謝でございますが、今回、りんごの代謝試験の成績が2本提出されております。

ぶどう果実におけます抄録の修正と、提出されまじたりんご果実の報告書2本の内容を踏まえまして、評価書のほうを修正及び追記をさせていただいております。

まず、ぶどうでございますが、14ページの12行目からの下線部文が主に追記したところでございます。果実中におけます主要成分は未変化のフェナザキンでございます。10%TRRを超える代謝物として代謝物M3が認められております。また、表面洗浄液と抽出画分の合計におきまして、代謝物M7が7.7%TRR、M9が4.1%TRR認められておまして、それらの抽出物の水相画分の加水分解及び抽出残渣の加水分解後にそれぞれ10%TRRを超

えて認められております。

16行目の網かけの部分ですが、本多先生から「抽出部の」という言葉を御追記いただいております。清家先生からは問題ないと思いますとコメントをいただいております。

15ページ、こちらの表でございますが、網かけ部を本多先生から御修正いただいております。文字を囲んだ部分ですが、清家先生から数値の御修正をいただいております。

16ページの3行目の下のボックスでございます。本多先生から、β-グルコシダーゼ分解物は、果実をアセトニトリル抽出したものを酢酸エチルと水で分画した水相を加水分解したものであるということで、表7の網かけ部分をこちらのほうがわかりやすいのではないですかということで、修正いただいております。

17ページの15行目から(3)りんご②の試験でございます。こちらが今回提出された試験でございます。

24行目からでございますが、果実中の主要成分は未変化のフェナザキンでございます、10%TRRを超える代謝物としてM12が認められております。清家先生からは特段の意見はありませんとコメントをいただいております。

21ページの11行目下のボックスで、清家先生から抄録の261ページの代謝マップなのですが、こちらのフェナザキンの構造が間違っていると御指摘をいただきました。こちらは修正いたしております。今は正しいものが入っております。

13行目から3. 土壌中運命試験でございます。この試験から6. 作物残留試験までは既に御審議いただいております、先生からのコメントもいただいておりますので、説明は省略をさせていただきたいと思っております。

植物、環境については以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございました。

今回、追加資料が多かったのですけれども、13ページの追加資料要求事項、ぶどうに関して、14ページに修文が入っております。その中で本多先生に「抽出物の」とつけていただきました。これに関しては、清家先生はよろしいでしょうか。

○清家専門委員

本多先生の案でよろしいかと思っております。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、「抽出物の」を加えたこの文章で進めていきたいと思っております。

15ページの表7で清家先生から数字を、下から4行目くらいの100%メタノールの部分、2.0の囲みの部分を修文してもらっています。網かけの部分が本多先生から修正いただいた部分ですけれども、この両方につきまして、本多先生はよろしいですか。

○本多専門委員

私のほうは、このほうがいいかなと思って修文させていただきました。

○浅野座長

清家先生。

○清家専門委員

これで問題ないと思います。

○浅野座長

そうしましたら、この形で進めていってください。

17ページから(3)りんご②が追加されています。清家先生からは特段の意見がなくて、このままでよろしいということでしたので、本多先生もよろしいでしょうか。

○本多専門委員

特に問題ないと思って、何もコメントをしませんでした。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

順番に以後、括弧の数値が変わっているということですね。抄録の261ページ、21ページにありますように構造も修正されていますので、追加のコメントはありますか。大丈夫ですね。ありがとうございました。

土壌中運命試験以降は審議済ですね。では、一般薬理のほうから毒性試験のところをお願いします。

○高嶺専門職

それでは、毒性のほうに移らせていただきたいと存じます。

24ページの15行目から7. 一般薬理試験でございます。この剤につきましては、一般薬理試験については参照した資料に記載がございませんでした。

17行目の下のボックス、追加資料要求事項5でございます。毒性試験全般におきまして、検体の投与をするときの溶媒にアカシア溶液を用いている試験がございます。アカシア溶液を選択した理由及び同溶液の動物に対する影響について説明することという要求をしておりました。

これに対する申請者の回答でございますが、アカシア溶液は多くの毒性試験で溶媒として使用されており、ラット及びイヌの試験で特に問題なく均一性及び安定性でも問題ないということで、強制経口投与に適していると考えますという回答が来ております。

相磯先生からは、申請者からの回答を受け入れますとコメントをいただいております。このアカシアですけれども、相磯先生がCASナンバーで検索してくださったのですが、こちらは日本でアラビアゴムと言われているものでございます。あとはコメントをいただいております。24時間安定性試験で試験物質が少なくとも24時間安定としていますが、そのときの名目濃度のデータはばらつきが多いようにも思いますが、とコメントをいただいております。

以降の毒性試験につきまして、赤池先生からは資料を確認しました。コメント等はありませんとコメントをいただいております。

おめくりいただきまして、平林先生からも追加のコメント等はありませんというコメントをいただいております。

2行目から8. 急性毒性試験でございます。簡単に結果を御紹介したいと思います。表15でございますが、ラットの経口投与の試験におきまして、雄、雌ともに134、138と比較的毒性は強いほうかなという数値が出ております。

10. 亜急性毒性試験につきましては、特に追加要求資料はございませんで、先生方のコメントもございません。

慢性毒性まで続けてよろしいですか。

○浅野座長

お願いします。

○高嶺専門職

29ページの14行目から(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

26行目の下のボックスから追加資料要求事項6でございます。抄録の67ページに記載のありますアラニンアミノトランスフェラーゼ及びクレアチニンの背景データの動物の週齢を示すことと要求事項を出しておりました。この試験につきましては、試験年度が古いということで、試験機関への問い合わせが不可能でございました。そのため、背景データの動物の週齢が特定できませんでした。そのため、ビーグル犬の血液に関する基本データとして参考文献が2本提出されております。クレアチニンにつきましては、イヌの1年間の試験の値と文献の値がほぼ同等であったということ。アラニンアミノトランスフェラーゼにつきましては、文献で示されている数値の推移傾向とイヌの1年間試験におきますデータの傾向が一致していたということで、申請者からはクレアチニン、アラニンアミノトランスフェラーゼともに正常範囲内と考えられると考察しております。

事務局から、アラニンアミノトランスフェラーゼとクレアチニンの扱いについて御検討をお願いしておりました。佐藤先生、相磯先生、藤本先生、豊田先生、浅野先生から、これら2つの値は正常値の範囲で毒性影響としないということで判断をいただいております。

30ページの2行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

31ページの表24でございますが、親委員の先生から、表24の雄200 ppm以上で認められております精巣絶対及び比重量増加につきまして、精巣重量は減少するほうが毒性ということで、間細胞腫の頻度を調べて、そちらが上がっていなければ削除してはいかかという御意見をいただいております。抄録の104ページを御覧いただけますでしょうか。104ページの下から6行目の精巣に良性間細胞腫という欄がございます。こちらは精巣絶対及び比重量の増加が認められております200 ppmでは46で、対照群が41となっております。重量の所見の削除について御検討をお願いしたいと思います。

18行目から(3) 18か月間発がん性試験(ハムスター)でございます。こちらはハムスターを使っているのですけれども、申請者がハムスターを用いた理由につきましては、毒性試験全般に対してはハムスターのほうがマウスより感受性が高かったということで使用

したようでございます。先ほど親委員の先生から、マウスではヒトに外挿されないもの、PPARが大量に出て、ヒトに対する外挿性がないからではないかという御意見をいただいております。先生から文献を御提供いただいております。机上配布資料1を先ほどお配りさせていただきましたが、こちらにマウスではなくハムスターを使った理由が記載されているということでございます。

長期毒性試験までは以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

振り返りまして、最初は24ページの使用している溶媒についての質問事項が相磯先生から出されていましたが、アカシア溶液という記載の仕方。これが実はアラビアゴムでしたね。

○相磯専門委員

飼料の20%くらいまで混ぜ込んでよく使われるということで、そこまで入れてもあまり動物には毒性影響は出ないと。添付資料から見ると、影響としては摂餌量の減少がある程度あるという程度だそうです。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、これは質問事項ということでしたので、特によろしいでしょうか。

続きまして、亜急性毒性試験では特に問題がなくて、イヌの1年間慢性毒性試験の29ページです。ここでALTとクレアチニンの背景データを示してほしいということで、試験が古かったので施設のデータは得られなかったけれども、文献を2つ示してもらっています。その中で背景データと比較して、今回のデータがいずれも正常値の範囲と判断できるという先生方からのコメントをいただきましたので、この部分に関しましては原案どおりとしたいと思います。

31ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で認められた非腫瘍性病変の中で、200 ppm以上で精巣絶対及び比重量の増加が毒性所見として挙げられているわけですが、これに対応する病理所見としては、今、示してもらったように、もしこれが的確に反映されるのであれば、特によく認められる良性間細胞腫の頻度が増えているとか、そういった病理所見と並行したものがあるかどうかというのが一つの判断材料になると思うのですが、一般的にラットの精巣は萎縮するほうが長期の場合が多いと思いますが、これも考え合わせて、この所見に関しましては削除の方向で考えたいと思うのですが、先生方はいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

腫瘍は増えていないし、非腫瘍性病変のhyperplasiaも増えていなさそうなので、いいと思います。

○浅野座長

ほかの毒性の先生方はよろしいですか。異論がなければ、これで進めたいと思います。表24の雄の200 ppm以上の精巢絶対及び比重量増加は、毒性所見からは外していただきたいと思います。よろしくお願いします。

最後にありましたハムスターを使っている理由がここに特に明記されていないわけですが、今、文献を配っていただきました机上配布資料で、一般的にPPARに対しても、このレセプターに対しての反応性がマウスで高い。つまり、毒性が強く出やすいという一般的な情報があるわけですが、まだこの文献は全部読んでいないですが、そういう内容ですよ。先生、すみません。

○山添委員

見るところは単に647ページだけです。詳しい資料は手に入らないのですが、New York Academic Scienceで検索をかけると、こういう資料が出てきました。PPARのものについてはげっ歯類の中でもマウスだけに非常に強くて、ラットは弱いとか、逆の場合もありますけれども、そういうものがたまにあって、これはマウスで非常に強いタイプのものだと想定されます。このところにも記載がありまして、マウスだと7～8倍の誘導の活性が上がるとかいう記載がこのところにあります。動態のデータが今回、評価書に追加されていますが、そこを見ても結局、半減期が非常にマウスだけ短い。

その理由は恐らく、ここからは推論ですが、*tert*-ブチルのところがカルボン酸になってしまいます。アルコールになってカルボン酸になるとフィブラートです。要するにフィブラートのanalogueになります。その代謝系が非常に早く進むマウスだけは、こういうPPARとしての作用が非常に強くて、ほかの種類では出ないということになります。恐らくこの当時、90年代の中ごろから終わりにかけて、こういうものが幾つか見つかったので、そのときに結構、マウスのかわりにハムスターもやるという。マウスはヒトへの外挿性がないということで、センシティブにほかの一般毒性をきちんと評価するにはマウスは適さないで、ほかのげっ歯類も一緒に加えるということでハムスターを使っていると考えられます。そういうことなので、PPARという証拠がなかったものですから。

ただ、ここに記載がありますので、そういう考えで評価をしていただければいいのかなと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。すごく勉強になります。

今、山添先生に御指摘いただいたように、申請者がどうこう言っているわけではないですが、こういう状況証拠から、また代謝の形から、フィブラート系の反応を示すであろうということで、PPARの反応性はマウスが高い。ヒトへの外挿性が低くなるということで、ハムスターを使ったであろうということが推察されたというのは、議事録として残せば大丈夫ですね。

○吉田委員

そう思っていたのですが、農薬テストガイドラインを見まして、86ページ、発がん性試

験は通常ラット・アンド・マウスで、ラットとマウスが通常なので、時々ハムスターは見ますので、私はいいと思うのですが、もしよろしければ、今回ハムスターを用いたことは適切であるということを一言入れるのもいいのかもしれないです。通常とあるので、ラット・アンド・マウスでなければいけないと書いてあるわけではないので、いいのかなとは思いますが、ある意味では非常に毒性が出るというもので、きちんと選ばれたということは議事録に残りますし、今回、私もそうだったのだと思いました。

○浅野座長

ありがとうございます。

どうでしょうか。例えば、書いてもいいのですか。被験物質の構造からしてPPAR、そういうのは申請者が一切言っていないわけです。逆に申請者は何をとんちんかんなことをという感じで、ハムスターのほうが反応性は高いという記載をしているわけですね。

○横山課長補佐

申請者が言っているのは、抄録の記載で用量設定根拠、試験のデザインを作ったところの説明で申請者が書いているものについてですけれども、それは実際に御覧いただいたほうが。

○高嶺専門職

抄録の107ページでございます。

○横山課長補佐

107ページの上から2パラ目の供試動物選択根拠のところでは、ごめんなさい。これではないです。

○吉田委員

浅野先生、よりヒトへの外挿性の高いと思われるハムスターを今回は用いたというのでいかがでしょうか。

○浅野座長

適切なのはそれだと思います。林先生。

○林専門委員

もちろん、そういうのもいいのかもわかりませんが、これはそもそも審議済の部分だし、実際にこの試験の中でハムスターの性能を評価しているわけでもないのに、げっ歯類のワン・オブ・ゼムということで、前回の記載のままでもいいのではないかと思います。

○浅野座長

つまり、ハムスターが適切かどうかという内容に関しましてはディスカッションをしていますので、それは議事録に残ればいいのかなのも確認したかったところです。これにあえてハムスターはというのを書かなくても、山添先生からいただいた文献も含めて、これで十分ディスカッションができましたので、ここはこのままの文章で進めていってよろしいでしょうか。

吉田先生、それでもよろしいですか。

○吉田委員

はい。

○浅野座長

では、次に生殖発生毒性試験のところをお願いいたします。

○高嶺専門職

32ページの10行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。桑形先生、山本先生、堀本先生から追加のコメント等はございませんというコメントをいただいております。

34ページの19行目から13. 遺伝毒性試験でございます。林先生から内容に関するコメントはありませんと。若栗先生からも特にコメント等はございませんとコメントをいただいております。

森田先生からは、次のページの表28について御修正をいただいております。*in vitro*の遺伝子突然変異試験の網かけをした部分でございますが、こちらの20 µg/mLは評価に用いていませんということで、10と御修正をいただいております。あとは記載の整備をいただいております。

35ページの6行目から14. その他の試験でございます。5番という脚注でございますが、こちらは豊田先生から御修文をいただいております。

その他の試験までは以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

遺伝毒性試験に関しては、森田先生から記載を変更されていますけれども、この点に関してはいかがでしょうか。若栗先生はいかがですか。

○若栗専門委員

試験系としましては、20 µgという濃度まで試験はされているのですが、このマウスリンフォーマ試験に関しましては、毒性のあまり強いところではそれ以上、毒性が強かったら、そこでストップというルールがございます。この20 µg/mLは毒性が細胞生存率4%程度で、最高濃度は普通は10~20%をとるということになっております。その後の10 µg/mLで13%という生存率が出ておりますので、実際の評価はそこから行っております。したがって、評価を行ったという濃度であれば、この10 µg/mLで問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。ほかの標本作製の部分も先ほどと同じような感じですが、これでよろしいでしょうか。

○若栗専門委員

ほかの部分の記載に関しましては、先ほどの剤と記載ぶりを合わせていただいておりますので、このような修正でよろしいかと思っております。

○浅野座長

林先生もよろしいですか。

○林専門委員

先ほどの用量に関しては若栗専門委員の説明どおりなのですけれども、これまでどうしていたかなと思って。評価には用いないけれども、ここまで試験をしたよというので書いていたような気もするのですけれども、事務局、どうですか。

○横山課長補佐

間違えていたらお許しいただきたいのですけれども、基本的には遺伝毒性の判断に係る試験で陽性か陰性か、判断に係る検査をした用量を書くとお指示いただいているケースが多いかと思えます。

○林専門委員

では、これを機会に、今までのように評価に関係のないところは、今後はできるだけ書かない方向で進めていくということでもよろしいですね。わかりました。

○浅野座長

確認なのですけれども、つまり、細胞障害性が強いような物質だったら、ここに記載する濃度が下がってくるということですよ。

○林専門委員

そうなのです。普通は10の用量段階をとって、それを使えるところだけを使って評価するというのは割と頻繁にされることです。そういう場合に上のほうはほとんど使っていないので、そこまでやったということは書かないで、実際の評価に用いた用量の部分だけをこの表の中に書き込むということは、これまでもしてきたと思えます。今後もその方向で行ければと思えます。

○浅野座長

個人的にもそのほうが適切だと思いますので、評価できている用量、濃度、そのへんを記載するような形で今後も御審議をお願いしたいと思います。

35ページの最後のところで、豊田先生から修文をいただきましたところはよろしいですか。言葉を入れていただいたところですね。

○豊田専門委員

ただの脱字の修正です。

○浅野座長

では、この修文で、ほかの先生もよろしいですね。進めてください。

○横山課長補佐

今、気づいたのですけれども、33ページの表27の右半分の児動物のF₂、このカラムが空になってしまっているのですが、何かの手違いで、左側にF₁の児動物体重増加抑制と雄雌で入っているのですが、どうも前回御審議いただいた段階では雌雄を分けずに体重増加抑制をF₁、F₂とも入れていただいていたのが左に寄ってしまったみたいで、いずれも影響が出ている用量になりますので、もう一度、記載ぶりを確認して修正いたします。すみま

せんでした。

○浅野座長

御確認をよろしくお願ひいたします。

ほかにコメント等、先生方からございませんでしょうか。そうしましたら、食品健康影響評価のところをお願いいたします。

○高嶺専門職

37ページ、Ⅲ. 食品健康影響評価でございます。

8行目でございますが、14Cで標識したフェナザキンを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物といたしまして、ぶどうで代謝物M3、りんご及びとうもろこしの茎葉でフェナザキンの二量体であるM12が認められてございます。

11行目の下のボックスでございます。ぶどうの植物体内運命試験におきまして、代謝物M7とM9が10%TRRを超えて認められました。これらは抽出画分の水相と残渣の加水分解により生じた量を合わせて超えたものでございます。いずれも表面洗浄液と抽出画分の合計では10%TRR未満でございましたので、こちらの本文中には10%TRRを超える代謝物と記載はしておりません。この記載ぶりについて御検討をお願いいたしますとしておりました。

ちなみにEPA評価書でございますが、代謝物M7につきましては検出量の約半分が抱合体であり、申請されたPHI（7日）よりはるかに長い処理76日後の試料から検出されているとして、アセスメントの対象とはされておりません。

本多先生からは、事務局の記載案でよいと思ひます。加水分解前の化合物は抱合体などであり、そのものではないと思ひますとコメントをいただいております。清家先生からも事務局案に御同意をいただいております。

17行目でございますが、豊田先生から「れ」というのが抜けておりましたので、こちらにも追記をいただいております。

18行目からでございますが、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてM3及びM12が認められております。このM12でございますが、ラットで認められておらず、毒性に関する情報が不明なことから、農産物中の暴露評価対象物質をフェナザキン及び代謝物M12と設定したと事務局で修文をしております。

こちらに関してですが、38ページの6行目の下のボックス、追加資料要求事項7に係するところでございます。トウモロコシを用いました植物体内運命試験におきまして、二量体でありますM12が10%TRRを超えて認められております。こちらにつきまして、動物で認められているのか確認すること。毒性や脂溶性に関する情報がないか確認をすることと要求をしておりました。

申請者の回答でございますが、動物体内運命試験におきまして、フェナザキンの二量体は認められておりません。また、二量体の毒性及び脂溶性のデータは入手できませんでしたという回答が来ております。

この回答を受けまして、事務局といたしましては、代謝物M12につきましては動物の体内運命試験で認められておらず、毒性及び脂溶性に関する情報が得られておりませんということで、暴露評価対象物質とする案を作成しております。前のページの18～20行目にかけてでございます。

ちなみにEPAにおきます評価でございますが、このM12につきましては二量体が開裂してフェナザキンに戻るとは考えにくく、高分子量で脂溶性が高いということで生物学的に利用されにくいとしてアセスメントの対象とはしておりません。この代謝物M12の扱いについて御検討をお願いしておりました。

本多先生からは、このEPAの論理でございますが、分子量が大きく、親油性が高いということで、人が消化器系から吸収することはないと考えるという、この論理をもとに二量体を除外していいのかわかりません。毒性が専門の先生の御意見、御判断はいかがでしょうか。また類似の例がありましたら教えてくださいとコメントをいただいております。

類似の例でございますが、飼料添加物又は農薬の用途がございますエトキシキンという剤がございます。こちらの剤の評価におきましては、二量体が植物体内運命試験で40%TRRが認められておきまして、毒性の情報も十分ございませんでした。そのことから暴露評価対象物質に含めることとされております。

平塚先生からはEPA評価書の記載でございますが、M12が親化合物に戻るとは考えにくいという点は同意しますと。しかし、必ずしも低分子量ではなく、分子量が600程度ございます。また、一般に高脂溶性物質の膜透過性は高いと考えられるので、生物学的に利用されにくいという点に関しては、科学的な根拠なしに自信を持って同意しかねますとコメントをいただいております。このM12につきましては、毒性情報が申請者から提出されませんでしたので、M12を暴露評価対象物質に入れるという事務局案に御賛同をいただいております。清家先生からも、このM12を暴露評価対象物質に加える点について、異議はありませんとコメントをいただいております。

あわせて、44ページをお願いいたします。別紙1でございます。本多先生から化学名につきまして御修正をいただいております。

45ページ、平塚先生からHPLC、こちらは表中では高速液体クロマトグラフと書いておりますが、これは高速液体クロマトグラフィーではないですかと。TLCにつきましては、表中では二次元薄層クロマトグラフィーと書いておりますが、こちらは薄層クロマトグラフィーではないですかとコメントをいただいております。

これまでの評価書におきましては、クロマトグラフという記載でずっと記載してきておきまして、また、この評価書の中ではHPLC、TLCを用いた分析という意味でクロマトグラフと使用しておりますので、記載もクロマトグラフとさせていただきますとコメントをいただいております。TLCにつきましては、「二次元」をとりまして、薄層クロマトグラフと記載を修正させていただきますとコメントをいただいております。

以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、最初に44ページ、45ページの修正のところですか。これについてコメントはありますでしょうか。本多先生と平塚先生に直していただいた部分をそのまま、また、事務局がそれに対応した部分で進めていきたいと思えます。

37ページに戻っていただきまして、M12の部分が特にディスカッションになっておりました。事務局修文が37ページの18行目から記されておりますけれども、この部分に関しましては、本多先生はよろしいですか。

○本多専門委員

暴露評価対象物質に加えることについて、私は何もコメントしていませんが、加えるということでもいいと思えます。単純にそこから先に毒性のことを考えなくていいのかなと思って、こういう質問をさせていただいたということです。

○浅野座長

清家先生はよろしいですか。

○清家専門委員

私のほうもM12を加える点については問題ないというか、加えるべきというか、残るというか、ということだと思います。

○浅野座長

これに関しては平塚先生も同様の意見ですので、この文章で進めていきたいと思えます。

その他の部分、毒性も含めてコメントのある先生方はいらっしゃいますでしょうか。ADIとARfDに関しては前回審議された内容と変わっていませんので、よろしいでしょうか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、フェナザキンの一日摂取許容量、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.46 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0046 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思えます。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

どうもありがとうございました。

まだ幾つか事務局で記載を整備するところがあると思えますので、評価書案に関しましては皆さんに修正案をメールで配信していただけたらと思えます。

○横山課長補佐

1つ御相談なのですが、すみません。この剤については比較的修正が軽微であっ

たのかなと思うので、事務局のほうで修正してもよろしいかという点です。

それと、実はちょっと今日は早めに終了していただいたので、先ほどの1剤目の剤で特に先生に御確認いただかないといけないかなという点は、発生毒性の左側臍動脈のところだと思います。そこについて今すぐ案文を作って御覧いただくのはどうかなと考えたのですけれども、いかがでしょうか。代謝のところを平塚先生にお伺いしないといけない部分については事務局のほうからお伺いするというので、そのように進める案はいかがかなと思います。

○浅野座長

それでは、そのようにお願いします。

○吉田委員

では、待っている間に。これは議事録に残らないかもしれないのですけれども、先ほどの剤で追加要求をしたら、相磯先生の要求だと思うのですが、データがないと。これは古くてないのでなくて、統合とかをするためにはデータの保存期間はSOP上、決まっているのです。それを超えたら廃棄してもいいのです。だから、ないのです。1993年を古いと言われると、もっと古くから仕事をしている私としては困ったなとか思ってしまうのですけれども、古いということではなくて、それはプレパレート等にしても廃棄をしても、それはSOP上、GLP上で問題がないからないということなので、そこは少し誤解のないようにしていただいて、ほとんどの先生はわかっていらっしゃると思いますけれども、ということだと思います。

○横山課長補佐

すみません。多分あと5分くらいかかると思うので、一旦休憩していただいてよろしいですか。

(休 憩)

○濱砂専門官

お配りいたしました1枚紙です。16行目からですけれども、先ほどの母動物での肝臓の重量の変化。また、胎児の左側臍動脈の扱いについて御議論いただきまして、16行目から修文案を記載してございます。

まず、母動物では、1,000 mg/kg体重/日投与群で肝絶対重量、こちらは増加傾向でしたので、増加傾向及び比重量増加が認められた。また、胎児では1,000 mg/kg体重/日投与群で左側臍動脈が見られたが、胎児数及び腹数とも背景データの範囲内、こちらは背景データの数値の範囲については後で記載しようと思っております。範囲内であったため、検体投与の影響であるとは考えられなかった。本試験における無毒性量は母動物で300 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという記載にしてございます。御確認をお願いいたします。

範囲のほうは評価書の52ページのところで、具体的にデータが出てきておりまして、胎児数については0.0~4.5、腹数につきましては0.0~30.0と記載したいと考えております。よろしく願いいたします。

○桑形専門委員

吉田先生が言っていることと違うかもしれないのですが、3行目の胎児数及び腹数とも背景データの範囲内とありましたが、何の胎児数かがわかるように、左側臍動脈が見られたが、表中だという所見というのもわかりにくいので、観察された胎児数及び腹数とも、と何か一つ入れたほうがいいのではないかと思いました。

○堀部課長補佐

当該所見が認められた胎児数及び腹数は、いずれも背景データの範囲内。

○桑形専門委員

丁寧に言うと、リッターあたりに発現頻度を見たのか、あるいは総観察数分の見られた児数になるのですけれども、それを書くとは何かわかりにくくなるので、発現頻度ではいかがでしょうか。すなわち1,000 mgで左側臍動脈が見られたが、発現頻度は背景データの範囲内であったため、投与の影響とは考えなかったという文章ではいかがでしょうか。

○横山課長補佐

左側臍動脈が見られた(3.3%)が、発生頻度は背景データ(0.6~4.5%)の範囲内であったため、検体投与の影響であるとは考えられなかった。

○浅野座長

今の修正で大丈夫ですか。

○横山課長補佐

何の背景データでまとめるかですけれども、胎児でというふうに伺ったのですけれども。

○堀本座長代理

胎児でいいのではないですか。腹数までは通常、今までは余り出したことがないので、ここに出てくるのは両方出した記憶はほとんどないと思います。今までのものを見て確認してもらったらいいいと思います。

○横山課長補佐

通例は胎児の発生頻度でまとめています。

○堀本座長代理

通常は大体そうですね。

○吉田委員

この背景データというのは、試験実施施設の背景データジャストでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○吉田委員

もう一つですけれども、母毒性の一般毒性ですが、この文言でよろしかったですか。私

は最後までちゃんと聞いていなかったかもしれないのですけれども、これでよろしいですか。これは浅野座長がおっしゃった文言で、ここは恐らく毒性が出る用量ですよ。ほかのところは書き込む必要がない。単にこれだけが診断根拠である。これだけが判断の根拠ということですね。

○堀部課長補佐

先ほど議論の中で、絶対重量に関して300はあまり増えていない一方、1,000は有意差がついていないものの1.5 g増えているという御議論があったので、最初は比重量だけで判断しようかという話があったのを、1,000の絶対重量の増加傾向というのもあわせて1,000は根拠にするという御議論があったと理解しているので、それが議事録に残りますよねというコンファームがなされたものと理解をしたので、ジャストこれだけかなと思って書きました。

○吉田委員

私が申し上げたのは、それが使えるのは病理組織学的検査がしてあるときです。でも、これはたかだか10日で、そのところはきちんと議論をすべきだと私は思います。これが使えるのは病理組織学的検査をされていたときではなかったですか。

○浅野座長

私の理解では、どちらかしかない場合。増加傾向が認められなくて、比重量に有意差がついた。又は絶対重量に有意差がついたというときには病理評価が一緒につかないと、毒性の所見としてはとれないですけれども、今これは病理をやっていませんので、一般的に絶対重量及び比重量の両方とも有意差がついていると毒性所見ととっていますね。

この場合には、それを求めるのは無理なので、ほかの毒性試験に関して、押し並べて全部肝臓の重量が上がっている。代謝酵素が上がっているというのは事実です。それが1,000をどうしようか、もうしゃくし定規で言えば、1,000は毒性量になりません。無毒性量になってしまいますよね。病理もやっていないし、有意差がついているのは比重量だけです。でも、絶対重量をよく見てみると、その前の議論も含めて、個別の所見を見てみますと、絶対重量も増加傾向にあると言えるのは1,000 mg。今は数字を見たときもその数字でした。なので、この記載でよろしいのではないかと私自身は思います。

○林専門委員

今、吉田先生がおっしゃったのは、絶対か相対かどちらか片方だけのときに、病理組織がきちんと何かを示しておれば、片方だけでも、それは毒性と評価しましょう。それがないような場合には、絶対、相対の両方が動いた場合に一応Adverse effectとしましょうというのが幹事会のコンセンサスであったと理解しているので、これも厳密に言うと相対しかついていないので、一度議論があったように、これは何もなしという話でもよかったです。

でも、吉田先生もおっしゃったように、プロファイル全体を眺めたときには、やはり出てきてもおかしくないよねということで、座長が最後にまとめられたように、絶対のほう

には有意差はないけれども、増加傾向がきちんと見られるので、その増加傾向プラス相対のほうの有意差ありとあわせて、1,000にしましょうと私は理解をしたので、この表現でいいのかなと思います。

○吉田委員

では、議事録に残るので、私の意見としては、今後この肝重量というものが見直されたときでも、この所見は削られないように希望するということは、私の意見として残したいと思います。

○浅野座長

質問してもよろしいですか。今の議論の中で母動物に関して1,000 mgという肝臓の重量の増加というのは、やはり毒性所見として残すべきと先生もお考えでいいですか。

○吉田委員

それは病理組織学的に検査をしていないから、わからないということですよ。でも、ここでとられたというのは、これは毒性のエンドポイントとして書かれているので、そこについて私は別に異論があるわけではないのですけれども、バックのところの部分皆さんで、肝臓の肥大というところはアダプテーションだということがいろいろ言われているのですけれども、そういうのをもう一回再考慮、再評価みたいなことをするときになっても、それはいろいろなケースがありましたねということが、この議事録に残ればよいなというように思っているというのが私の意見です。

○浅野座長

わかりました。肝細胞肥大に関してはどこまでがアダプテーションで、どこまでが毒性というのは、まだこれから議論をしていかなければいけないところかと思しますので、今日のディスカッションからは1,000 mgは今のような状況から毒性と判断しましたということによろしいと思しますので、この部分に関してはこれでいいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございました。以上になります。

それでは、主な修正箇所について御確認をいただきましたので、ほかの部分の修正については事務局のほうで整えまして、平塚先生に御確認をいただく部分があったかと思しますので、そこは事務局のほうで連絡をとって、もし何か問題があるようでしたら、また座長に御相談をさせていただくことにさせていただきます。

そうしましたら、日程です。次回は9月30日金曜日、幹事会につきましては8月26日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○浅野座長

皆さんから、ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上